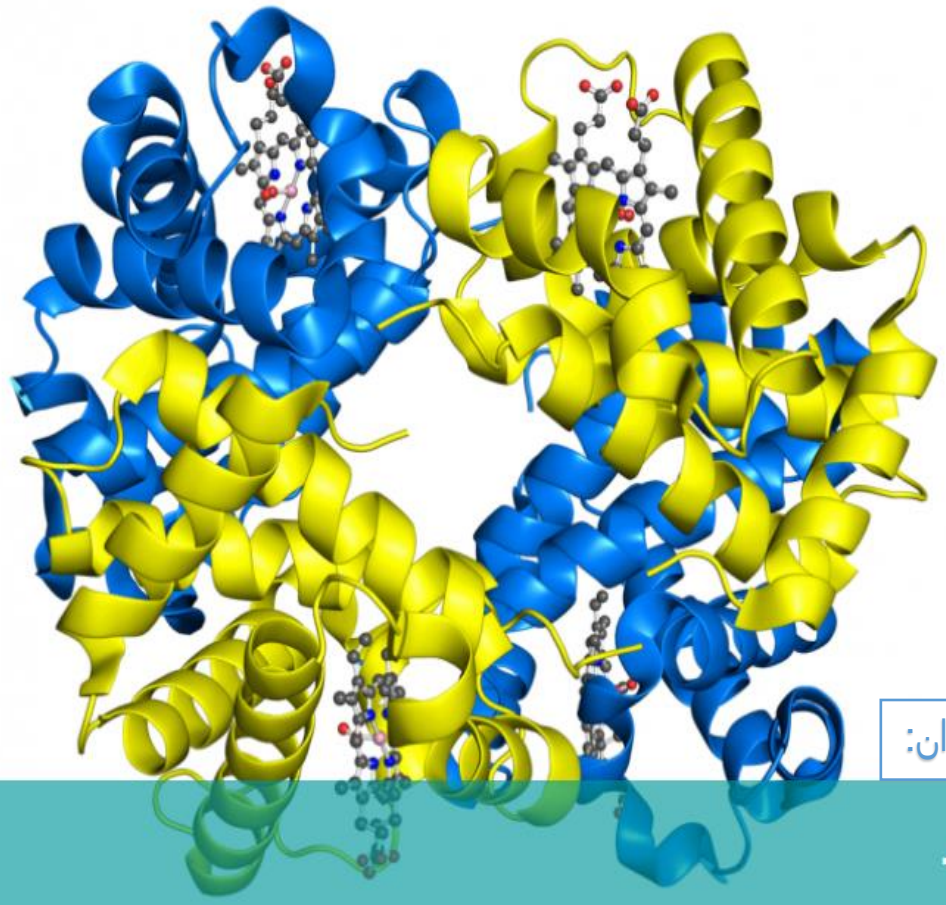
المركز الوطني للمتميزين
NATIONAL CENTER FOR THE DISTINGUISHED
/NCDSyria



تقرير حلقة بحث بعنوان:

التلاسيميا - Thalassaemia

تقديم الطالب: علي منذر حميدوش

الصف: الثالث الثانوي

مادة: علم الأحياء

إشراف المدرس: نضال حسن

للعام الدراسي :2016/2017

مقدمة

يحمل الإنسان العديد من الصفات التي تظهر عليه وتحدد له كيف ستكون بنيته الجسمية والشكلية وتدعى هذه الصفات بالوراثية نرثها من أباءنا، أي تنقلها الجينات التي تحملها كروموسومات الابوين، نصف من الاب ونصف من الام. وهناك صفات وراثية (وهي قليلة جداً) تظهر بما يُطلق عليه الطفرات الوراثية. والصفات الوراثية التي ينقلها الابوان الى أولادهما، أما صفات متنحية أو متغلبة "راجحة"، بمعنى أن هناك شخصٍ ما لديه صفة وراثية ظاهرة عليه واخر يحمل الصفة نفسها ولم تظهر عليه أعراض أو علامات هذه الصفة.

وقد درس العالم "مندل" هذه الظاهرة (ظاهرة انتقال الصفات الوراثية) ووضع لها قوانين علم الوراثة الأولى، فأصبحنا نتنبأ بالصفات الوراثية للأبناء بعد أن نعرف الصفات الوراثية للأبوين. وكما هو معلوم ان عدد الكروموسومات في جسم الانسان هي 23 زوجاً، زوج واحد منها يطلق عليه الكروموسوم الجنسي أي الذي يحدد جنس الجنين ذكر ام انثى، أما الكروموسومات الباقية فيُطلق عليها الكروموسومات الجسمانية والتي تحمل كل الصفات الوراثية، فعند التلقيح تنشطر هذه الكروموسومات الى 23 مفرد من الاب و23 مفرد من الام لتعطينا أنسان جديد يحمل 23 زوجاً، وهذا يعني ان الصفات الوراثية عند الاب والام ستنتقل الى الجنين. أي عندما يكون أحد الأبوين حامل لخلل في أحد الجينات بحيث أنَّ هذا الجين يسبب مرض عند وجود عطب فيه، فسوف تنتقل هذه الصفات المرضية أو المورثات المرضية إلى الأبناء، وتدعى بالأمراض الوراثية. ومن أكثر الأمراض الوراثية انتشاراً في العالم، هي أمراض الدم الوراثية والتي يتسم أغلبها بصعوبة في علاجه بالشكل الكامل، ومن هذه الأمراض مرض التلاسيميا أو ما يسمى بفقر دم حوض البحر الأبيض المتوسط، فهو مرض سببه خلل في الجينات المسؤولة عن تركيب ما يدعى بخضاب الدم. **وهنا علينا أن نطرح بعض التساؤلات**؛ هل يمكن أن يكون هناك أكثر من نوع للتلاسيميا بسبب اختلاف الجينات المصابة بخلل؟!، كيف يمكننا أن نستدل على أننا نعاني من هذا المرض، وهل من الممكن أن يسبب الموت؟!، هل سيستيقظ العالم يوماً على علاج نافع بشكل كامل لمرض التلاسيميا يريح البشرية منه؟!، كيف يمكننا الاستفادة من خضاب الدم نفسه لعلاج التلاسيميا؟!.

الفهرس

العنوان الرئيسي		رقم الصفحة
مقدمة		١
الباب الأول	**ماهية الدم والهيموغلوبين**	
الفصل الأول	تعريف الدم ووظائفه	٣
الفصل الثاني	مكونات الدم	٤
الفصل الثالث	خضاب الدم "الهيموغلوبين"	٦
الباب الثاني	**تعريف بمرض التلاسيميا وأنواعه**	
الفصل الأول	تعريف التلاسيميا	٨
الفصل الثاني	انواع وأقسام التلاسيميا	٩
الباب الثالث	**طرق معالجة مرض التلاسيميا ومستقبل العلاج**	
الفصل الأول	العلاج الأساسي	١٣
الفصل الثاني	العلاج الحديث ومستقبل العلاج	١٥
الخاتمة		
النتائج		١٨
المقترحات والتوصيات		١٩
فهرس الصور والأشكال		٢١
المراجع		٢٢

الباب الأول: ماهية الدم والهيموغلوبين

الفصل الأول: تعريف الدم ووظائفه:

الدم هو عبارة عن سائل لزج القوام احمر اللون وهو نسيج الضام، ويجري داخل في جسم الإنسان بواسطة الأوعية الدموية (الاوردة والشرايين والشعيرات الدموية)، حيث أنه يقوم بنقل المواد الغذائية والأكسجين إلى خلايا الجسم، ويأخذ منها الفضلات، ويحملها معه ليطرحها عبر أجهزة الإطراح كالكلى والجلد.[1] يبلغ حجم الدم في الجسم 6-5 لتر في الشخص البالغ حيث يشكل نسبة 7% من وزن الجسم كما تبلغ كمية الدم الموجودة في جهاز الدوران "القلب والأوعية الدموية " ثلثي الكمية الموجودة في الجسم كله بينما الثلث الباقي يخزن في الكبد والطحال ومناطق أخرى في الجسم.[2]

الصفات الفيزيائية للدم:

١- اللون:

لون الدم أحمر وذلك نتيجة لوجود مركب الهيموجلوبين الذي يكسب الدم هذا اللون، وتختلف درجة هذا اللون تبعاً لنوع الدم فهو أحمر فاتح في دم الشرايين وذلك نتيجة لوجود الأكسجين، وأحمر قاتم في دم الأوردة نتيجة لوجود ثاني اكسيد الكربون.

٢- اللزوجة:

تبلغ لزوجة الدم خمسة أضعاف لزوجة الماء، وتعتمد بشكل أساسي على البروتينات الموجودة في البلازما وبالأخص بروتين الفيبرينوجين.

٣- درجة الحموضة:

يميل الدم إلى القلوية، حيث تبلغ درجة الحموضة في دم الشرايين 7,45 وفي دم الأوردة 7.3.[3]

- **وظائف الدم:**

يؤدي الدم العديد من الوظائف الهامة في الجسم، تتضمن:

١- الوظيفة التنفسية:

تتمثل بنقل الاكسجين من الرئتين إلى أنسجة الجسم وخلاياه، وتأخذ ثاني اكسيد الكربون الذي ولدته الانسجة إلى الرئتين لتحدث عمليّة الزفير.

٢- الوظيفة الغذائية:

تتمثل في نقل وتوزيع المواد الغذائية من القناة الهضمية إلى جميع الانسجة المختلفة للجسم، ويطرد الدم الفضلات الناتجة عن عملية التمثيل الغذائي إلى خارج الجسم.

٣- نقل وتنظيم إفراز الهرمونات:

يقوم الدم بتنظيم إفراز الهرمونات من غددها كما يحافظ على نسبتها بشكل متوازي في الدم، ويقوم أيضاً بنقل هذه الهرمونات من اماكن إنتاجها إلى الأماكن التي تعمل بها.

٤- الوظيفة المناعية:

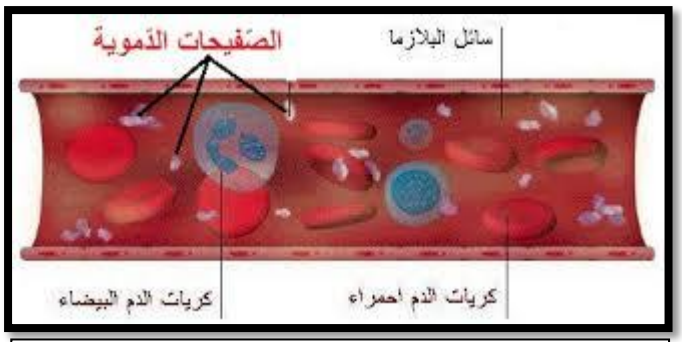
يعطي الدم الجسم المناعة اللازمة للتصدي للفيروسات والأمراض من خلال إنتاج خلايا الدم البيضاء أجسام مضادّة تلعب دوراً هاماً بالتصدي للفيروسات، والوقاية من الميكروبات.

٥- تنظيم درجة حرارة الجسم:

يقوم الدم بامتصاص الحرارة من الأعضاء الداخلية والعضلات وأثناء انتقاله منها إلى الأعضاء الخارجية، وتحت الجلد يمكن للجسم أن يتخلص من الحرارة الزائدة عن طريق الإشعاع والحمل والبخر.

الفصل الثاني: مكونات الدم:

يتكون الدم بشكل رئيسي من: البلازما، كريات الدم الحمراء، كريات الدم البيضاء، والصفائح الدموية. كما هو موضح في الشكل (1).



الشكل(١): مكونات الدم في البلازما

١- البلازما " Plasma ":

هي عبارة عن الجزء السائل من الدم الذي تسبح فيه خلايا الدم، وهي ذات لون أصفر باهت، وتشكل أكثر من نصف حجم الدم. يشكل الماء نسبة كبيرة من الحجم الكلي للبلازما، وهذا شيء مهم إذا ما علمنا أن الماء مذيب جيد لكثير من المواد والجزيئات، وبالتالي هذا يجعله وسطاً فعالاً لنقل جزيئات المواد الغذائية المذابة فيه، حيث أن النسبة المتبقية من البلازما هي مواد ذائبة، مثل (أيونات الأملاح المعدنية -البروتينات -الكربوهيدرات -الدهون -الفيتامينات -أجسام مضادة -هرمونات -غازات مذابة). **[4]**

٢- كريات الدم الحمراء:

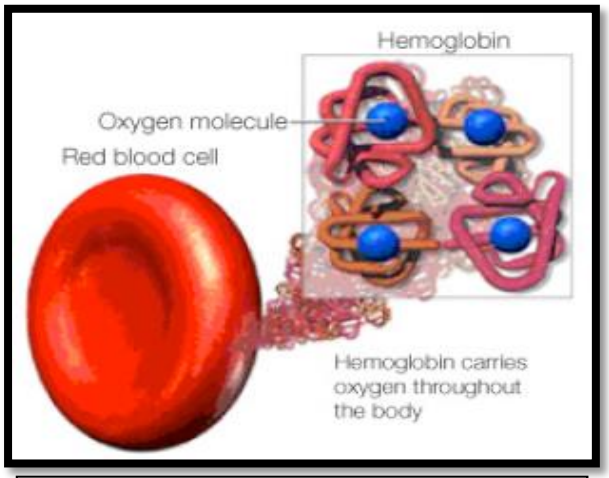
الشكل(٢): كريات الدم الحمراء

هي خلايا قرصية الشكل مقعرة السطحين، لها جدار رقيق وليس لها نواة، تشكل حوالي 40% من حجم الدم، وتحتوي بداخلها على مادة الهيموجلوبين وهي عبارة عن مركب من الحديد والبروتين والغلوبين، ويعطي الهيموغلوبين الدم لونه الأحمر ومن مميزات هذا المركب أنه سهل الاتحاد بالأكسجين ولذلك سميت كرات الدم الحمراء حاملة الأكسجين. وعدد كرات الدم الحمراء في الرجل حوالي خمسة مليون خلية في المليمتر المكعب أما عددها عند المرأة فهي حوالي أربعة ونصف مليون في المليمتر المكعب. أما في عملية توليد الكريات فيعود الفضل إلى الكلى التي تتحكم وتسيطر عليها بواسطة هرمون الإريتروبوبتين، والذي تعتمد الكلى بإفرازه على مستوى الضغط الجزئي لغاز الأكسجين الموجود في الدم. **[5]**

٣- كريات الدم البيضاء:

هي الخلايا التي تقوم بتوفير الحماية للجسم من الامراض فهي جزء من الجهاز المناعي، وعددها اقل من خلايا الدم الحمراء حيث أنه بين كل سبعمائة وأربعة عشر كرية حمراء نجد كرية بيضاء واحدة أي أن عددها بين (5000-10000) خلية بالمليمتر مكعب كما أنها متفاوتة الأحجام والاشكال وتحتوي على نواة ولها خمسة أنواع، تتصدى هذه الكريات لأجسام الكائنات الغريبة إما عن طريق بلعمتها وهضمها وايضاً عن طريق إنتاج الأجسام المضادة التي ترتبط بالجسم الغريب لذا يصبح من السهل تدميره. **[6]**

الفصل الثالث: خضاب الدم" الهيموغلوبين":



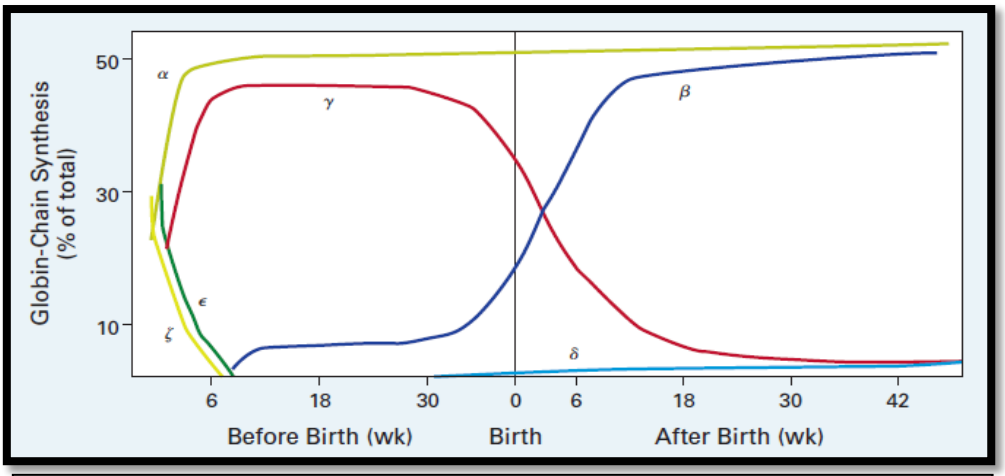
الشكل(٣): خضاب الدم "الهيموغلوبين"

وهو بروتين يوجد في كريات الدم الحمراء للفقاريات ناقل لكل من الحديد والاكسجين، حيث يُشكل ما يُعادل 94% من مكونات الكريات الدم الحمراء. ويتكون من ارتباط الغلوبين بالهيم كما في الشكل (3)، حيث ان كل فرع من الهيموغلوبين هو بروتين كروي مرتبطة بمجموعة هيم.[7] وتتغير خصائص الهيموغلوبين في مسار نمو الكائن الحي.

لذا يتم تعريف الهيموجلوبين إما هيموجلوبين جنيني (HbF)، أو هيموجلوبين الكبار (HbA). الهيموغلوبين الجنيني له ألفة أكبر للأكسجين مما يفعل هيموجلوبين الكبار، وهي حقيقة ذات أهمية فيزيولوجية كبيرة في أنه يضمن المزيد من الاستقرار في مرحلة الجنين في حالات قصور الأكسجين.[8] وتحديد كمية الهيموجلوبين في الدم مهم في تشخيص الوظائف التنفسية للدم، سواء في ظل ظروف طبيعية أو في ظل مجموعة كبيرة ومتنوعة من الأمراض (وخاصة في أمراض الدم) .

يأخذ الهيموغلوبين صفات كلٍ من البروتينات الثلاثيّة والرباعيّة حيث أن معظم الاحماض الامينيّة للهيموغلوبين تأخذ شكلاً حلزونيّاً. يتكوّن جزيء الهيموغلوبين في معظم الاحيان من أربعة وحدات من البروتين الكروي " أحد أهم ثلاثة انواع من الفئات البروتينيّة والتي تلعب دوراً مهماً كأنزيمات لها دور في تحفيز التفاعلات العضويّة في الخلية، ونواقل للجزيئات عبر الأغشية الخلويّة كما تُسهم في عملية تنظيم العمليات الايضية في الجسم ". فكل واحدة تتشكل من سلسلة بروتينيّة ترتبط بشكل مُحكم مع مجموعة الهيم غير البروتيني المكوّنة من أيون الحديد مُثبتاً بحلقة متباينة الحلقات والمعروفة بالبرفيرين " مجموعة من المركبات العضويّة والتي تُعرف على انها صبغة كريات الدم الحمراء ". يُعد تنوع الهيموغلوبين عاملاً أساسياً في التطوّر الجنيني، وفي الوقت ذاته قد تتسبب أي طفرة جينيّة للهيموغلوبين بظهور الأمراض التي قد تكون مُزمنة، حيث يُعد اعتلال الهيموغلوبين سبباً في ظهور الانيميا المنجليّة والتلاسيميا.[9] إن شاردة الغلوبين الموجودة في جزيئات الهيموغلوبين لها ستة سلاسل مختلفة متعددة الببتيد منذ بدء الحياة الجنينية وحتى البلوغ، حيث انه كلما ازداد التقدم في عمر الجنين تستبدل السلاسل السابقة بسلاسل جديدة، ويتم تمييزها بالأحرف اليونانية وهي: ألفا (α) ، بيتا (β) ، غاما (γ) ، دلتا (δ) ، ابسيلون (ε) ، وزيتا (ζ). السلسلتان ألفا وزيتا تحتويان على 141 حمض اميني، بينما السلاسل بيتا، غاما، دلتا وزيتا تحتوي على 146 حمض اميني.[10] في الحياة الجنينية المبكرة يتم تصنيع السلسلتان زيتا وإبسيلون، واللتان تجتمعان

لتشكيل الهيموغلوبين المضغي الأول، أو ما يسمى (Gower-1) ذو الصيغة الجزيئية (ζ2 ε2) ، ثم تجتمع سلسلتا ألفا وإبسيلون (α2 ε2) ليشكلا الهيموغلوبين المضغي الثاني (Gower II) ، والسلسلتان زيتا وغاما تشكلان هيموغلوبين بورتلاند (ζ2 γ2). وبحلول نهاية الأشهر الثلاثة من الحمل يتم استبدال سلاسل زيتا بسلاسل ألفا، وسلاسل إبسيلون بسلاسل غاما لتشكيل الهيموغلوبين F (α2 γ2)،**[11]** الذي يعد الهيموغلوبين الناقل للأوكسجين في الجنين في السبع أشهر الأخيرة من الحمل ويتميز هذا النوع من الهيموغلوبين أن له القدرة على الارتباط بكميَة أكبر من الأوكسجين مما يمنح الجنين إمداداً وفيراً من الاوكسجين الذي يتوافر في دم الأم الحامل. ويشكل الهيموغلوبين F (80% - 90%) من إجمالي الهيموغلوبين عند الولادة، ويبقى متواجد حتى 6-12 شهراً، وبعدها يتم استبدال سلاسل غاما تدريجياً بسلاسل بيتا مع نمو الطفل .**[12]** والمخطط البياني التالي يبين مراحل تطور الهيموغلوبين عبر المراحل العمرية المختلفة:



الشكل(٤): مخطط لمراحل تطور الهيموغلوبين باختلاف العمر

اما عند البالغين فتم التعرف على ثلاثة انواع من الهيموغلوبين أولهم الهيموغلوبين (A_1)، وهو الأكثر شيوعاً بنسبة 95% والمركب من وحدتين من سلسلة الفا ووحدتين من سلسلة بيتا (α2 β2) مرتبطتان برابة غير متكافئة وتتكون كل منهما من 141 حمض أميني و146 حمض اميني على التوالي حيث أن تصنيع هذه السلاسل يعتمد على الجينات، فسلاسل ألفا يتحكم في صنعها أربعة جينات (جينين على كل كروموسوم رقم 16)، أما سلاسل بيتا فيتحكم في صنعها جينان (جين على كل كروموسوم رقم 11).**[10]** أما النوع الثاني فهو هيموغلوبين (A_2) المكوّن من وحدتين من سلسلة ألفا ووحدتين من سلسلة بروتين دالتون، او دلتا (α2 δ2) ، والمتواجد بكميات ضئيلة في دم الانسان البالغ بنسبة 1.5% إلى 3.5%. **[13]** تم التعرف أيضاً على العديد من انواع الهيموغلوبين المرتبط بوجود الامراض كهيموغلوبين (C)، (E)، (S) وغيره من الأنواع المرتبطة بالإصابة بالتلاسيميا، كهيموغلوبين H.

الباب الثاني: تعريف بمرض التلاسيميا وانواعه

الفصل الأول: تعريف التلاسيميا:

هو مجموعة من الاضطرابات الدموية الوراثية التي تتسم بخلل في التركيب الجيني للهيموغلوبين، وهو البروتين الذي ينقل الاوكسجين إلى الانسجة كما ذكرنا سابقاً. كما يعرف على انه الاضطراب الجيني الذي يتسبب بنقص او خلل في انتاج أحد انواع السلاسل الكرويّة المكوّنة لجزيء الهيموغلوبين مما يتسبب بتصنيع أنواع غير مألوفة من الهيموغلوبين ويظهر فقر الدم كعلامة فارقة للأشخاص المصابين بهذا الاضطراب .[14] التلاسيميا هي كلمة يونانية حيث أن كلمة " تلاس" او "ثلاس" تعني البحر المتوسط، وسمي بذلك لأن الحالة الأولى وصفت في السكان الذين يعيشون بالقرب من البحر الأبيض المتوسط كما كانت نسبة الإصابة فيه عالية في تلك المنطقة. وايضا ينتشر بشكل كبير في الشرق الأوسط وجنوب اسيا كما في الشكل (5).[15] كما يمكن العثور عليه عند بعض الأوربيين الشماليين والامريكيين الاصليين. وبلغ عدد الوفيات 25,000 شخص لعام 2013، حيث أنه قل عن عام 1990 والذي بلغ عدد الوفيات فيه 36,000 شخص.[16]

الشكل(٥): انتشار التلاسيميا في العالم

تتمحور أسباب التلاسيميا على أنها أسباب وراثية، حيث أنه ناتج عن تغيرات في دنا الخلايا التي تقوم بتصنيع الهيموغلوبين، وهذا الاعتلال يكون موروث عن الآباء، ويسبب خلل في تصنيع خضاب الدم، كما انه يسبب انخفاض مستوى عمل الهيموغلوبين، ونسبة عالية من تخريب كريات الدم الحمراء، مما يسبب فقر الدم ويصبح عدد الكريات الحمر غير كافٍ لنقل الأوكسجين إلى انسجة الجسم فيصاب الجسم بالتعب الشديد.[17] ولهذا المرض أعراض مختلفة وعديدة تختلف من شخص مصاب لأخر، ويعتمد ظهور هذه الاعراض على شدة المرض كالتالي:

- المرضى الحاملين للمرض:

  على الأغلب لا تظهر عليهم آية أعراض، ولكنهم قادرون على توريثه لأبنائهم.

- المصابين بشدة بسيطة:

  تظهر عليهم علامات واعراض فقر الدم البسيط كالشحوب والتعب.

- المصابين بشدة متوسطة:

تظهر عليهم اعراض وعلامات فقر الدم المتوسطة بالإضافة لتضخم الطحال واضطرابات في النمو والعظم.

- المصابين بشدة خطيرة:

عادة ممن هم مصابين بتلاسيميا بيتا الكبرى" انيميا كوليز" والتي سنتحدث عنها في الأقسام التالية، وتظهر في أول سنتين من العمر وهي:

شحوب البشرة، فقدان الشهية، البول الداكن (إشارة إلى تحطم خلايا الدم الحمراء)، تباطؤ النمو وتأخر البلوغ، اليرقان، تضخم الطحال والكبد، مشاكل العظام (خصوصاً عظام الوجه).

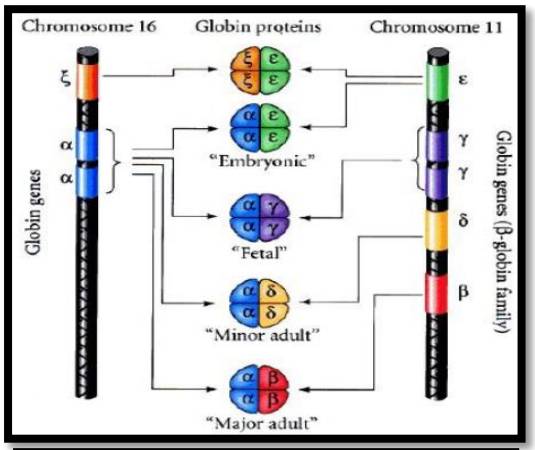
الفصل الثاني: أنواع وأقسام التلاسيميا:

نعلم أن التلاسيميا مرض وراثي ينتقل من الآباء الحاملين له إلى بعض أطفالهم، حيث انه خلل وراثي يصيب بعض المورثات المكونة للهيموغلوبين والموزعة على عدة صبغيات. وتختلف انواع التلاسيميا تبعاً لاختلاف المورثات المصابة بالطفرة وموقعها على الكروموسوم. وتتنوع أنماط التلاسيميا، واهمها:

- **ألفا تلاسيميا "Alpha-Thalassemia"**:

ترمز الجينات المسؤولة عن تنظيم كل من تركيب وبنية مختلف انواع الغلوبين في مجموعتين منفصلتين كما في الشكل (6).**[18]**

بحيث أن جينات الغلوبين ألفا والغلوبين زيتا الجنيني (ζ-globin) تكون متوضعة بطريقة مشفرة على الكروموسوم 16. اما جينات الغلوبينات غاما ودلتا وبيتا، تتوضع على الكروموسوم 11.**[10]**



الشكل(٦): البنية الجينية للغلوبين ألفا والغلوبين بيتا

الأشخاص الاصحاء لديهم أربعة جينات للغلوبين ألفا، اثنان في كل كرموسوم 16 (αα/αα) وتكون مرتبة كما في السلسلة: 5'-ζ2-α2-α1-3'.**[19]**

وتكون جميع هذه الجينات نشطة وتعمل بشكل جيد، ولكن أي نقص أو طفرة في جينات الغلوبين ألفا على الصبغي 16 يؤدي للإصابة بألفا تلاسيميا.**[20]** من وجهة نظر وراثية، يصنف ألفا تلاسيميا تبعاً لعدد الجينات المتضررة لأربعة أقسام فرعية. وهذه الأقسام هي:

١- ألفا تلاسيميا الصامتة "Silent alpha-thalassemia":

الأشخاص الذين لديهم ثلاثة جينات طبيعية وواحد متضرر (α/αα-)، يكونوا مصابين بما يدعى الحامل الصامت أو الالفا تلاسيميا الدنيا. ويطلق عليه اسم الحامل الصامت بسبب صعوبة الكشف عنه. كما أن ليس له أي اعراض سريرية، ولكن له تأثير ضئيل على تركيب الهيموغلوبين لأن ثلاثة جينات كافية لإنتاج الهيموغلوبين الطبيعي وعدم إظهار أية أعراض.**[21]**

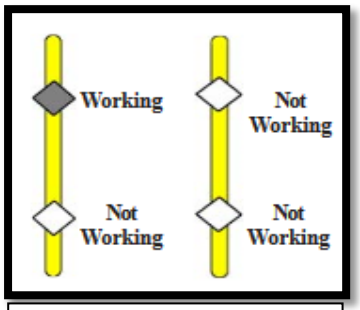
٢- سمة ألفا تلاسيميا "Alpha-thalassemia trait":

يطلق على حالة وجود جينان ألفا فقط يسمحان بإنتاج بعض غلوبين ألفا ولكن ليس كله وذلك لأن الجينان الاخران غير وظيفيان.**[22]** يوجد هذا النوع من الالفا تلاسيميا بشكلين:

- ألفا تلاسيميا -1 (αα/--) (cis)، ويتم فيه حذف جينين على نفس الكروموسوم ويدعى التركيب الوراثي هنا بالتركيب المستقل.
- ألفا تلاسيميا -2 (α-/α-) (trans)، يتضمن حذف لجينين على أليلين مختلفين ولها الشكل غير المشبع.

وهذا المرض يورث إلى الأطفال إذا كانت الزوجة حاملة لنفس الصفة الوراثية. حيث أن النوع الأول يحمل مخاطر على الصحة الإنجابية أكثر من النوع الثاني.

٣- مرض الهيموغلوبين H "Hemoglobin H disease":



الشكل(٧): جينات الهيموغلبين H

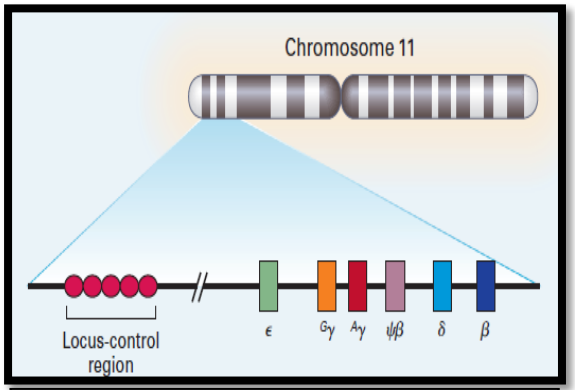
يكتب بالشكل (α-/--)، ثلاثة من أربعة جينات تكون غير فعالة وجين واحد فقط يكون نشط كما في الشكل (7)،**[23]** لذا فقط كمية قليلة جداً من الغلوبين ألفا يتم تصنيعها لإعطاء سلاسل الفا التي ترتبط بسلاسل بيتا معطية الهيموغلوبين H "من هنا جاء اسم المرض"، بدلاً من الهيموغلوبين A بسبب الكمية القليلة للغلوبين الفا. ويؤدي عدم الاستقرار هذا في كريات الدم إلى تكسرها بسرعة مما يؤدي إلى قلة ملحوظة في كريات الدم الحمراء، فينتج فقر الدم كما ان حجم الكريات يكون أصغر من الطبيعة، حيث أن هذا التكسر في الكريات الحمراء يؤدي إلى شحوب لون البشرة مع الاصفرار وبالإضافة إلى فقدان الشهية للطعام. معظم الناس المصابة بمرض الهيموغلوبين H لا يعانون من مشاكل صحية خطيرة، حيث أن المريض يصاب بتعب وفقر

الدم الذي يمكن ان يتفاقم عند العدوى الفيروسية او الحمى ويؤدي إلى مشاكل صحية اخرى.

٤- ألفا تلاسيميا الكبرى"Alpha-thalassemia major":

يتم حذف الجينات الأربع (--/--)، أي لا يوجد أي جين مسؤول عن تصنيع سلاسل غلوبين ألفا فتكون غير قادرة على تصنيع الهيموغلوبين الوظيفي ويدعى هذا النوع من التلاسيميا بالاستسقاء الجنيني "hydrops fetalis"،[24] حيث أن أغلب الأجنة المصابة ستموت في الرحم أو بعد الولادة بفترة وجيزة أما الرضع الذين يبقون على قيد الحياة تكون اجسامهم ضخمة ومتورمة ويعانون من الفشل والقصور القلبي الاحتقاني بسبب فقر الدم الشديد وتضخم للكبد والطحال بشكل واسع النطاق، وذلك لعدم إمكانية نقي العظم من تعويض نقص الكريات الحمر فتبدأ الاعضاء الأخرى مثل الطحال والكبد بمحاولة التصنيع للكريات ويؤدي ذلك إلى تضخم فيها. كما أنه يصبح هناك فائض من الهيموغلوبين بارت (Hb Barts hydrops fetalis) "هيموغلوبين يحوي فقط على سلاسل غاما"، الذي يعد غير قادر على حمل الأكسجين بشكل فعال.[25]

- **بيتا تلاسيميا "Beta-thalassemia"**:



الشكل(٨): توضع جينات الغلوبين بيتا على الكروموسوم ١١

تتميز أمراض البيتا تلاسيميا بأنها شذوذ في تركيب سلاسل الغلوبين بيتا، مما يؤدي إلى أعراض متفاوتة تتراوح بين فقر الدم الشديدة لأعراض سريرية. ويقدر مجموع المعدل السنوي لأعراض هذا المرض من 1 في 100,000 في جميع انحاء العالم.[26] وكما ذكرنا سابقاً تتوضع مورثات أو جينات الغلوبين بيتا على الكروموسوم 11 بالشكل (β/β) بحيث أنها ترتب على ما يقارب 60,000 من قواعد النوكليوتيدات كما في الشكل (8). وبالنسبة للتغيرات المسببة للبيتا تلاسيميا فقد تم وصف ما يقارب 200 طفرة مختلفة في المرضى الذين يعانون من هذا المرض. وتؤدي جميع هذه الطفرات إما إلى عدم وجود تركيب لسلاسل الغلوبين بيتا (β^0) أو انخفاض في التركيب إي هناك تركيب جزئي (β^+)، حيث أن الأشكال الرئيسية للبيتا تلاسيميا، هي:

١- بيتا تلاسيميا الصغرى "Beta-thalassemia minor":

في هذا النوع من البيتا تلاسيميا هناك واحد من اثنان من أليلات الغلوبين بيتا فقط تحمل طفرة وراثية، وهذا لا يعتبر مشكلة لأنه لا يؤثر بشكل كبير في الأداء الطبيعي للهيموغلوبين. وهي إما أن تكون بالشكل (β^{+}/β) أو (β^{0}/β). وعادة ما يكون هذا النوع بدون أعراض سريرية ولكن يمكن أن يعاني المصاب ببعض الأحيان من فقر دم خفيف وصغر في حجم الكريات الحمراء.[27]

٢- بيتا تلاسيميا الكبرى"Beta-thalassemia major":

الشكل(٩): التشوهات العظمية لمرضى التلاسيميا الكبرى

ويدعى هذا المرض بفقر الدم كولي، ويظهر هذا النوع غالباً ما بين الشهرين 6 و12 من بعد الولادة، حيث أنه يكون كلا الآليلين فيهما طفرة وراثية وتكون من الشكل (β^{0}/β^{0}) مما يؤدي إلى عدم تصنيع لسلاسل الغلوبين بيتا لعدم وجود الجينات المسؤولة عن ذلك، ويقوم هذا المرض بزيادة نسبة الحديد في كل من القلب والكبد والأعضاء الأخرى وهنا يجب إزالة هذا الحديد المتوزع بشكل غير طبيعي، كما ان الشخص المصاب سوف يعاني من شحوب الوجه وخمول وفقدان الشهية وخلل في النمو مع تغيرات في العظام كما في الشكل (9). [28] وتحدث هذه التغيرات بسبب محاولة قاع العظم لإنتاج الكريات الحمراء تؤدي إلى تضخم العظم الاسفنجي الذي يتم فيه تكوين الخلايا وهذا يحصل في حال تضخم العظام نفسها، مما يؤدي إلى تغير في شكل العظام، وآلام العظام والمفاصل وهشاشة العظام.[27]

الباب الثالث: طرق معالجة مرض التلاسيميا ومستقبل العلاج

الفصل الأول: العلاج الأساسي:

- **نقل الدم:**

إن عملية نقل الدم هي عملية تستخدم للتلاسيميا الصغرى والوسطى. وتهدف هذه العلمية إلى الحد من آثار فقر الدم، والتخلص من الكريات الحمراء غير الفعالة.**[29]**

وينبغي نقل الدم عندما ينخفض الخضاب لما دون 6-7 غ/ديسيلتر حيث أن أخذ الدم المتواصل يجعل سوية الخضاب بشكل متوسط بين 9-10 غ/ديسيلتر.

قبل إجراء عملية نقل الدم يلزم تحضير الدم المناسب الذي سيعطى للمرضى الذين ينقل لهم الدم بانتظام، وفق معايير:

١- يجب تصنيف نوع المستضدات في دم المريض:KIDD، KELL، RH .

٢- يجب نقل الدم بحيث أنه لا يتعارض مع زمرة دم المريض ABO، RH(D)، ويجب مراقبة ظهور أضداد الكريات الحمر.

٣- يفضل إنقاص الكريات البيض وذلك بترشيح الدم لمنع الاختلاطات الحميّة لنقل الدم، ولتأمين إمكانيات أفضل لزرع نقي العظم " والذي سنتحدث عنه في الفصل التالي".

وكما ذكرنا سابقاً يجب البدء بنقل دم منتظم عندما يتم تشخيص التلاسيميا ويكون نمطها الصغرى أو الوسطى أي في مرحلة عمرية مبكرة، ويكون مستوى الخضاب دون 7 غ/ديسيلتر لمدة أسبوع أو أكثر دون أن يكون هناك عوامل خطورة كالإنتان. ولكن يجب نقل الدم ولو كان الخضاب أعلى من 7 غ/ديسيلتر.

وبعد اختيار نوعية الدم يجب الأخذ بعين الاعتبار مطلبين هما:

١- الوصول إلى سوية الخضاب المطلوبة.

٢- عدم زيادة تحمل الدورة الدموية.

حيث أنه يجب إعطاء 10-15مل من الدم أو كريات حمر مكثفة لكل 1 كغ من الوزن خلال ساعتين، إن لم يكن هناك إصابة قلبية. يجب في حال وجود قصور قلب أو كان مستوى الخضاب أقل من 5 غ/ديسيلتر ألا يتجاوز الدم المعطى 5مل/كغ لمرة واحدة، وبمعدل لا يتجاوز 2مل/كغ، ومدة نقل الدم لا تزيد عن الأربع ساعات، تجنباً لتكاثر الجراثيم في وحدة الدم، وخاصة في الجو الدافئ.**[30]**

- **التخلص من الحديد الزائد (استخلاب الحديد):**

تؤدي عمليات نقل الدم إلى تراكم الحديد في الأعضاء التي تخزن الحديد مثل الكبد والطحال ونقي العظم، والأعضاء التي لا تخزنه مثل البنكرياس والقلب والمفاصل وتحت الجلد. وهذا يؤدي إلى العديد من المضاعفات وخاصةً على الكبد حيث إن خلايا الكبد بشكل طبيعي قادرة على تخزين عشرين غراماً من دون أدنى مشكلة، ولكن عند مرضى التلاسيميا ونتيجة عمليات نقل الدم المتكررة، يعاني المرضى من تراكم الحديد بشكل زائد داخل الجسم وداخل كبد المريض، مما يؤدي إلى تضخم الكبد وتراجع مقدرته على أداء وظائفه المعتادة، كما ويصبح كبد هؤلاء المرضى أكثر عرضة للإصابة بالالتهابات، مثل: التهاب الكبد الوبائي من نوعي باء وجيم.**[31]**

كما أن هذا التراكم عندما يحصل عند الأطفال يسبب لهم خلل في النمو أو بلوغ متأخر، كما أن النساء اللواتي يكون لديهم فرط حديد في جسمهن يحدث لديهم خلل في الدورة الشهرية.

ولذلك لا بد من التخلص من هذا الحديد بعملية تدعى العلاج بإزالة الحديد الزائد. وبعد عدة دراسات تم التوصل إلى عدة عقاقير تدعى بخالبات الحديد، وهناك ثلاث أنواع من هذه الأدوية وتعتبر معتمدة عالمياً، وهي:

١- Deferoxamine:

يعتبر طارح جيد للحديد في الكبد والقلب، ويعتبر أيضاً ممتاز في حالة القصور القلبي الحاد أو حالة عدم انتظام ضربات القلب. يتم إعطاء هذا الدواء بالحقن تحت الجلد أو الحقن الوريدي بواسطة مضخة إلكترونية تشبه القسطرة لمدة 8-12 ساعة.**[32]**

٢- Deferiprone:

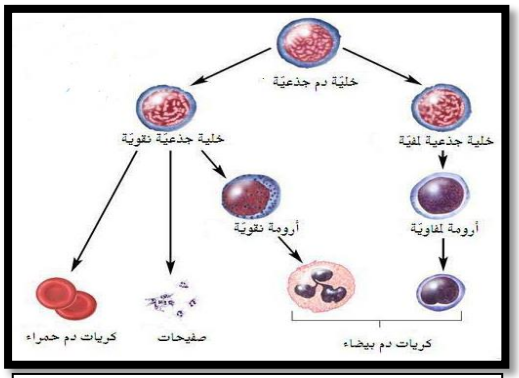
بينت العديد من الدراسات أن هذا الطارح فعال جداً لتنظيف القلب من الحديد وخاصة عندما يكون مقرون مع الديفيروكسامين الوريدي. ويؤخذ هذا الدواء ثلاث مرات يومياً على شكل حبوب. يمكن أن يسبب هذا انخفاض في عدد الكريات البيض، لذا على المريض الذي يتناول هذا الدواء فحص دمه بشكل أسبوعي.**[33]**

٣- Deferasirox:

هو أحدث طارح للحديد، حيث أنه يستخدم منذ عام 2006، وهو فعال بشكل جيد على الحديد الموجود في القلب والكبد. ويعطى هذا الدواء بدءً من عمر ست سنوات فما فوق للمصابين بالتلاسيميا الكبرى.**[33]**

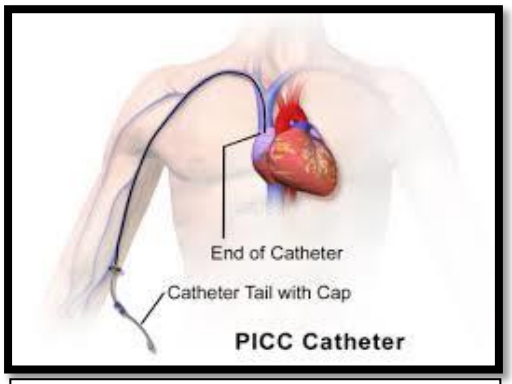
الفصل الثاني: العلاج الحديث ومستقبل العلاج:

- **زراعة نقي العظم "HSCT":**



الشكل(١٠): الخلايا الناتجة عن انقسام الخلية الجذعية

مضى ثلاثين عاماً على أول نجاح لعملية زرع الخلايا الجذعية لمريض تلاسيميا الذي هو الآن يستكمل حياته بشكل طبيعي تماماً. ومنذ ذلك الوقت تم إجراء أكثر من 3000 عملية زراعة خلايا جذعية في جميع أنحاء العالم. تعتبر زراعة نقي العظم علاجاً للعديد من الامراض كسرطان الدم وأمراض الدم الوراثية حيث أنها تعتبر علاج جيد وحديث للبيتا تلاسيميا الكبرى، ونادراً ما يستخدم لمرضى بيتا تلاسيميا الوسطى.[32] ولنقي العظم وظائف عديدة، فهو نسيج في داخل العظم تتواجد فيه ما تسمى بالخلايا الجذعية التي تنقسم وتعطي خلايا الدم الهامة كالكريات الحمراء والكريات البيضاء والصفيحات الدموية كما في الشكل (10).



الشكل(١١): نقل الخلايا الجذعية لمريض بواسطة القسطرة الوريدية

وتتم هذه العملية عن طريق سحب الخلايا الجذعية من نقي المتبرع او من الدم الخارجي له، ويجب القيام بتنشيط نقي العظم للقيام بتكوين خلايا جذعية. وفي عملية فصل الخلايا الجذعية يسري دم المتبرع في جهاز خاص والذي يقوم بفصل الخلايا الجذعية وجمعها في كيس خاص وإرجاع الخلايا العادية إلى الجسم.[32] وبعد جمع الخلايا تعطى للمريض عن طريق القسطرة الوريدية الاساسية كما في الشكل (11) ، وثم تتوزع الخلايا في الجسم وتنتقل إلى النخاع حيث تبدأ الخلايا الجذعية بتكوين خلايا جديدة سليمة تنتشر بعد ذلك في جميع أنحاء الجسم. وفي مرحلة ما قبل الزراعة هناك ما يسمى بالعلاج التحضيري وهذا العلاج يعطى للمريض قبل نقل الخلايا الجذعية، ويكون في العادة علاج كيميائي، ويضاف له احياناً علاج إشعاعي حسب حاجة المريض. ويكون الهدف الأساسي من العلاج التحضيري هو إيجاد مكان في نقي العظم للخلايا الجديدة بالإضافة لإحباط الجهاز المناعي لتخفيض فرص حدوث رفض للخلايا الجذعية المزروعة.[16]

- **العلاج الجيني:**

الشكل(١٢): العلاج الجيني

تجرى العديد من الدراسات للتوصل إلى علاج قادر على شفاء جميع أنواع التلاسيميا حيث أنه حتى الآن كل العلاجات التي تمت مناقشتها في الفقرات السابقة غير قادرة على ان تشفي بشكل كامل حيث أن كل منها له مضاعفاته الكثيرة والمؤثرة بشكل كبير على المريض، ومنها ما يؤدي إلى الموت. ولكن الآن تتجه الدراسات لعلاج التلاسيميا بالعلاج الجيني. وبالعودة إلى فقرة خضاب الدم حيث تم ذكر بأن الهيموغلوبين الجنيني Hbf أكثر ألفة للأوكسجين، ولكن هذا الخضاب يبدأ بالاختفاء من الدم بسبب ظهور خضاب الدم العادي. وأظهرت دراسة أن مرضى التلاسيميا الذين يستمرون بإنتاج الخضاب الجنيني تكون حالة مرضهم أقل شدة، وقد حاول العلماء لسنين طويلة أن يكتشفوا طرقاً لزيادة إنتاج الخضاب الجنيني عند مرضى التلاسيميا، وبعد عدة دراسات توصّل العلماء إلى جين عند الإنسان يدعى BCL11A، يقوم بكبح إنتاج الخضاب الجيني، وعندما نعطل هذا الجين، يصبح هناك انتاج متزايد للخضاب الجنيني. والآن تشجع الاكتشافات الجديدة على إنتاج علاجات جينية تستهدف هذا الجين وتزيد من إنتاج الخضاب الجنيني.[8]

وقد اقترح تحريض Hbf في المرضى المتضررين من مرض التلاسيميا كنهج واعد جداً لاستقلال هؤلاء المرضى عن عمليات نقل الدم.[34] وتعاني الدول النامية من عدم القدرة على تحمل التكاليف العالية لعمليات نقل الدم، والتي تتطلب نظم نقل منتظمة، وأيضاً العلاج بإزالة الحديد الزائد، وبالإضافة إلى التكاليف المباشرة يجب ان يكون هناك رصد دقيق لسلامة الدم عن طريق استخدام تقنيات مكلفة، ومستشفيات متقدمة للعلاج الدوائي.[35]

العلاجات البديلة أو الحديثة للتلاسيميا كالعلاج الجيني ونقل نقي العظم تعتبر استراتيجيات مثيرة للاهتمام، ولكن هذه الطرق لها الفائدة فقط لأقلية من المرضى، يتم اختيارهم على أساس معايير بيولوجية/جينية، والإمكانية الاقتصادية للحفاظ على هذه الاستراتيجيات. من ناحية أخرى هناك استثمارات كبيرة من قبل شركات الأدوية حيث انها تضع اللمسات الاخيرة على تصميم وانتاج واختبار أدوية جديدة لعلاج هذا المرض. وهذا المرض هو نادر في البلدان المتقدمة، بسبب الحملات المتكررة للوقاية من هذا المرض، وتقديم الاستشارات الوراثية وتشخيص ما قبل الولادة.[36]

ويعتقد العلماء اعتقاداً راسخاً أن التطوير في مجالي العلاج الجيني والخلايا الجذعية سيكون مثيراً من الناحية العلمية، وأيضاً سيعطى الأمل لهؤلاء المرضى الذين لم تنجح معهم عمليات العلاج الاخرى، كما أنه سيكون ثورة كبيرة في عالمنا.

الخاتمة

- **النتائج:**

توصلنا بعد هذا البحث إلى العديد من النتائج، وهي:

- الدم من النسج الهامة جداً في جسم الأنسان مما يجعل إي إصابته لمكوناته بمرض خطر على الجسم كافة وعلى الأعضاء الأخرى الهامة.
- لخضاب الدم دور هام في نقل الأكسجين والحديد إلى كافة انحاء الجسم
- تتغير خصائص الهيموغلوبين في مسار نمو الكائن الحي، ويعتبر الهيموغلوبين الجنيني له قدرة كبيرة على الارتباط بكمية كبيرة من الأكسجين.
- إن أي طفرة جينيّة للهيموغلوبين بظهور الأمراض التي قد تكون مُزمنة، حيث يُعد اعتلال الهيموغلوبين سبباً في ظهور الانيميا المنجليّة والتلاسيميا.
- يعرف التلاسيميا على انه الاضطراب الجيني الذي يتسبب بنقص او خلل في انتاج أحد انواع السلاسل الكرويّة المكوّنة لجزيء الهيموغلوبين مما يتسبب بتصنيع أنواع غير مألوفة منه.
- تختلف انواع التلاسيميا تبعاً لاختلاف المورثات المصابة بالطفرة وموقعها على الكروموسوم.
- تتوضع جينات الغلوبين ألفا على الكروموسوم 16 وأي خلل فيها يؤدي للإصابة بالألفا تلاسيميا، أما بالنسبة للغلوبين بيتا فتتوضع جيناته على الكروموسوم 11 وتؤدي الطفرات الوراثية في هذه المورثات إما إلى عدم وجود تركيب لسلاسل الغلوبين بيتا (β^0) أو انخفاض في التركيب (β^+).
- يمكن ان يسبب التلاسيميا الموت عندما تصاب الأجنة بما دعي الاستسقاء الجنيني، ويمكن لفقر الدم كولي أن يسبب الموت عندما لا يقدم للمريض العلاج المناسب.
- يمكن علاج نوعي التلاسيميا الصغرى والوسطى بشكل نافع حيث أن هذان النوعان لا يشكلان المخاطر على المريض، وتستخدم عمليات نقل الدم للعلاج عندما تنخفض نسبة الهيموغلوبين بشكل كبير، ولكن هذه العملية تؤدي إلى تراكم الحديد في أنحاء الجسم والذي يؤدي إلى العديد من المضاعفات الخطيرة على الأعضاء الهامة في الجسم كالكبد وبالتالي لا بد من التخلص من هذا الحديد الزائد وقد اقترحت العديد من

الأدوية لاستخلاب الحديد، وهذان العلاجان يكونا كفيلان بعلاج التلاسيميا الصغرى والوسطى.

- تحتاج عمليات العلاج الأساسي إلى تكاليف عالية وبالإضافة إلى التكاليف المباشرة يجب ان يكون هناك رصد دقيق لسلامة الدم عن طريق استخدام تقنيات مكلفة، ومستشفيات متقدمة للعلاج الدوائي.
- تعتبر التلاسيميا الكبرى صعبة العلاج مقارنة بتلك الأنواع، فحتى اليوم علاجها ليس مضمون أي أنها تعتبر من الأمراض التي لا يمكن علاجها حتى الآن.
- يعتبر العلاج بالخلايا الجذعية "زراعة نقي العظم" تجربة جيدة وحديثة للتخلص من التلاسيميا الكبرى حيث أنها أثبتت فعاليتها على العديد من المصابين ولكن كثرة المضاعفات التي تسببها تجعلها غير معتمدة عالمياً.
- بالنسبة للعلاج الجيني فهو الأمل الواعد حيث أن الدراسات بشكل عام تتجه للعلاج الجيني.
- يمكننا العلاج الجيني من الاستفادة من الهيموغلوبين الجنيني عن طريق تعطيل الجين المسؤول عن إزالته من الجسم، مما يؤدي إلى زيادة في انتاجه وزيادة نقل الاوكسجين، مما يؤدي إلى دحر التلاسيميا الكبرى والتقليل من أعراضها بشكل كبير.

- **المقترحات والتوصيات:**

١) اقترح بأن تنشر مقالات ودلائل إرشادية للتعريف بالتلاسيميا ومدى خطورتها وتأثيرها.

٢) اقترح بأن تقام ندوات ثقافية للتعريف بمدى خطورة زواج الأقارب وما سيعانيه الأبناء من مشاكل صحية وأمراض وراثية، والتوعية بهذه الندوات على إقامة الفحوصات الطبية التي تكشف ما يحمله الزوجان من أمراض غير ظاهرة.

٣) التغطية الإعلامية لهذا المرض عن طريق الإعلانات والبرامج التلفزيونية التي تبين مخاطره على الاطفال ومخاطره على الصحة الإنجابية.

٤) بما أننا من الدول التي ينتشر بها هذا المرض بشكل كبير، فيجب على وزارة الصحة التأكيد على ضرورة إجراء فحوصات ما قبل الزواج للأمراض الوراثية وجعلها إلزامية.

٥) أتمنى التعاون والتنسيق بين الجهات الحكومية (وزارة الإعلام، وزارة الصحة ووزارة الثقافة)، لإقامة مؤتمر علمي ذو تغطية إعلامية يكون هدفه التوصل على حل لمشكلة التلاسيميا ومناقشة طرق العلاج الامثل للحد منه.

٦) الاستمرار في الأبحاث العلمية الخاصة بمرض التلاسيميا، وتمويل هذه الأبحاث، والتشجيع على تطوير فكرة العلاج الجيني الذي يعد الأمل الواعد لمرضى التلاسيميا، والاستفادة من الخلايا الجذعية والتي تعد بحثاً جديداً يمكن تطويره بشكل كبير، كما انه يجب إقامة المراكز البحثية التي تكون خاصة فقط باكتشاف نمط جديد للعلاج وتطوير الأساليب الأخرى.

٧) وفي النهاية أتمنى أن يتم نشر هذا البحث في مواقع الصحة الوطنية والعالمية المعنية بالتلاسيميا، لتقديم الفائدة قدر المستطاع.

فهرس الصور والأشكال

رقم الشكل	المحتوى
١	مكونات الدم في البلازما
٢	كريات الدم الحمراء
٣	خضاب الدم "الهيموغلوبين"
٤	مخطط لمراحل تطور الهيموغلوبين باختلاف العمر
٥	انتشار التلاسيميا في العالم
٦	البنية الجينية للغلوبين ألفا والغلوبين بيتا
٧	جينات الهيموغلوبين H
٨	توضع جينات الغلوبين بيتا على الكروموسوم 11
٩	التشوهات العظمية لمرضى التلاسيميا الكبرى
١٠	الخلايا الناتجة عن انقسام الخلية الجذعية
١١	نقل الخلايا الجذعية لمريض بواسطة القسطرة الوريدية
١٢	العلاج الجيني

المراجع

1- http://www.merriam-webster.com/dictionary/blood

2- http://www.donasang.org

3- Waugh G and Anne A. Anatomy and Physiology in Health and Illness (Tenth ed). Churchill Livingstone Elsevier. (2007). P22.

4- Laura D. Blood Groups and Cell Antigens. (2009). P21.

5- Robert B and Michael J. Human anatomy (5th ed.). (2006). P529.

6- Ganong A and William F. Review of medical physiology (21 ed.). (2003). P518.

7- Thom S, Claire F, David A and Mitchell J. Hemoglobin Variants: Biochemical Properties and Clinical Correlates. Christopher (2013). P6.

8- Ali D, Seyed A, Mohammad S, Fatemeh S and Kaveh J. Evaluation of Novel Fetal Hemoglobin Inducer Drugs in Treatment of β-Thalassemia Disorders. Tehran University of Medical Sciences. (2013). Article from www.NCBI.gov.

9- Uthman MD. Haemoglobinopathies and Thalassemia. (2007). P14.

10-John S and David H. The α-globin gene cluster: genetics and disorders. (2001). P103.

11-David H, Chui k, Suthat F, and Vivan C. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. (2003). P 791.

12-Balgir R. The burden of haemoglobinopathies in India and the challenges ahead. (2000). P47.

13-Forget BG. Molecular genetics of the human globin genes. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, editors. Disorders of hemoglobin; genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge [UK]: Cambridge University Press. (2001). P117.

14-www.thalassemia.org . Cooley's Anemia Foundation.

15-Nancy F and Olivieri M. The β-Thalassemia. (1999). P: 99[1]-106[2].

16-GBD. Mortality and Causes of Death. (2014). P117.

17-Katia B. A Guide to Living with Thalassemia. (2013).P4.

18- Kwaku O. Nomination of Alpha Thalassemia: Hemoglobin H Disease. University of Pennsylvania. (2009). p4.

19-Douglas R. The Molecular Basis of α-thalassemia. (2013). An Article from www.NCBI.com .
20-Higgs D. Molecular mechanisms of α-thalassemia. Cambridge University, (2001). P30.
21-Bowden D. Clinical and Laboratory features of the α-thalassemia syndromes. (2001). P69.
22-Alpha Thalassemia. www.cooleysanemia.org.
23-Chen FE, Cheung BM. Genetics and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. (2000). P50.
24-Elliot P. Alpha thalassemia major-new mutations, intrauterine management, and outcomes. (2009). P37.
25-Srisupundit K, Piyamongkol W and Tongsong T. Compari-son of red blood cell hematology among normal, alpha thalassemia-1 trait, and hemoglobin Bart's fetuses at mid-pregnancy. (2008). P83.
26-Renzo G and Rafaela O. Beta thalassemia. (2010). P5.
27-Vasili B. Thalassemia and sickle cell disease. The center for genetics. (2012). P2.
28-Borga P and Galanello R. Thalassemia and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. (2004). P1319.
29-John P. Overview of recommended Blood Transfusion Therapy in Thalassemia. (2012). P3.
30-Ellen F. Treating Thalassemia: Transfusion. (2012). P24.
31-Gabbay E, Read A and William T. Assessment and treatment of pulmonary arterial hypertension. (2007). P37.
32-Caterina B. Modern treatment of thalassemia intermedia. Italy. (2007). P:293[1]-297[2, 3].
33-Alessia P and Antonella L. Cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. (2011). P: 41[1]-43[2].
34-Olivieri NF. Reactivation of fetal hemoglobin in patients with beta-thalassemia. (1996). P24.
35-Gambari R and Fibach E. Medicinal chemistry of fetal hemoglobin inducers for treatment of beta-thalassemia. Curr Med Chem. (2007). P199.

36-Nicoletta B, Cristina Z, Laria L, Monica B and Roberto G. Fetal Hemoglobin Inducer from the Natural World: A Novel Approach for Identification of Drugs for the Treatment of β-Thalassemia and Sickle-cell Anemia. (2009). An article from www.NCBI.gov .